

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-201128

(P2002-201128A)

(43)公開日 平成14年7月16日(2002.7.16)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード*(参考)	
A 6 1 K	31/41	A 6 1 K	31/41	4 C 0 6 3
	31/4178		31/4178	4 C 0 8 4
	31/4184		31/4184	4 C 0 8 6
	31/4196		31/4196	
	31/4245		31/4245	
審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 20 頁) 最終頁に続く				

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 20 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2001-326453(P2001-326453)	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成13年10月24日(2001.10.24)	(72)発明者	渡邊 敏文 大阪府河内長野市南貴望ヶ丘17番地3号
(31)優先権主張番号	特願2000-326131(P2000-326131)	(72)発明者	楠本 啓司 大阪府三島郡島本町広瀬4丁目18番地15-508
(32)優先日	平成12年10月25日(2000.10.25)	(72)発明者	小島 まみ 兵庫県尼崎市塚口町1丁目18番地の12 パレ塚口町401号
(33)優先権主張国	日本(J P)	(74)代理人	100062144 弁理士 青山 葆 (外2名)

最終頁に続く

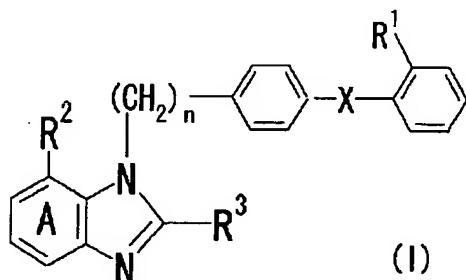
(54)【発明の名称】 門脈圧亢進症予防・治療剤

(57)【要約】

【課題】門脈圧亢進症予防治療効果が優れており、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有する医薬を提供する。

【解決手段】式(I)

【化1】



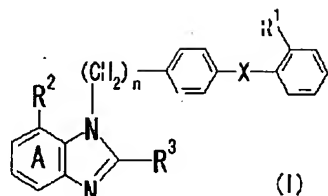
(式中、 $R^1$  は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 $X$  はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 $n$  は1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $R^2$  は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示

し、 $R^3$  はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤。

【請求項2】 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤。

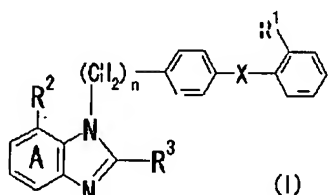
【請求項3】 2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤。

【請求項4】 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートまたはその塩を含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤。

【請求項5】 AII拮抗作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる徐放性門脈圧亢進症予防・治療剤。

【請求項6】 AII拮抗作用を有する化合物が式(I)

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換

基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物である請求項5記載の剤。

【請求項7】 AII拮抗作用を有する化合物が、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項5記載の剤。

【請求項8】 AII拮抗作用を有する化合物が、2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である請求項5記載の剤。

【請求項9】 AII拮抗作用を有する化合物が、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである請求項5記載の剤。

【請求項10】 アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはその塩がロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである請求項5記載の剤。

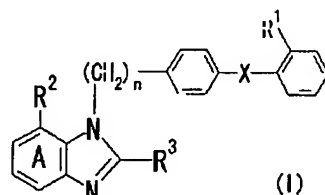
【請求項11】 AII拮抗作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる徐放性門脈圧亢進症予防・治療剤の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする門脈圧亢進症の予防・治療方法。

【請求項12】 徐放性門脈圧亢進症の予防・治療剤を製造するためのAII拮抗作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

【請求項13】 AII拮抗作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる徐放性製剤の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする肝繊維化抑制方法。

【請求項14】 式(I)

【化3】

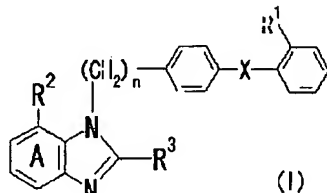


(式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオ

ンを形成しうる基またはそれに变じうる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤を哺乳動物に投与することを特徴とする門脈圧亢進症の予防・治療方法。

【請求項15】 門脈圧亢進症の予防・治療剤を製造するための式(I)

【化4】



(式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに变じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに变じうる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アンギオテンシンII拮抗作用(AII拮抗作用)を有するベンズイミダゾール誘導体またはその塩、またはそのプロドラッグを有効成分として含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤、AII拮抗作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる徐放性門脈圧亢進症予防・治療剤などに関する。

【0002】

【従来の技術】門脈圧亢進症は門脈、類洞、肝静脈等の狭窄や閉塞により門脈圧が上昇した状態を指す。門脈圧の亢進は腹水貯留、食道静脈瘤、胃静脈瘤等の原因となり、とりわけ静脈瘤の破裂出血は致命傷となる可能性が高いために早期の予防が求められている。門脈圧の上昇に関わる収縮物質としてAIIが挙げられている(Gastroenterology 2000;118:1261-1265)。即ち、外因性AIIの投与により単離肝臓標本の門脈圧は上昇する(J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988;244, 283-289)。また肝障害下では門脈の抵抗を決定する細胞の一つである類洞細胞がAT1の刺激により収縮する(Gastroenterology 2000;118: 1149-1156)。AII拮抗作用を有するベンズイミダゾール誘導体は、高血圧症、心臓病(心肥大、心不全、心筋梗塞など)、脳卒中、腎炎などの循環器系疾患治療剤として知られており(特開平4-364171号など)、強い血管収縮作用を有するAIIがAII受容体へ作

用するのを阻害することにより、持続的な降圧作用を発現することが知られている。一方、AII拮抗作用を有する化合物のうち、ロサルタンに関しては、門脈圧亢進症への適用を示唆する報告がある〔Hepatology 1999;29: 334-339〕が、AII拮抗作用を有するベンズイミダゾール誘導体が門脈圧亢進症予防・治療効果を示すことを示唆する報告はない。また、AII拮抗作用を有するベンズイミダゾール誘導体を含有する徐放性製剤については、W O 99/44590号公報、特願平11-351798号明細書に開示がなされているが、該徐放性製剤が門脈圧亢進症予防・治療効果を示すことの示唆はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】門脈圧亢進症予防治療効果が優れており、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有する門脈圧亢進症予防・治療剤の開発が切望されている。

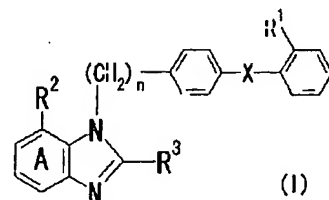
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記したような事情に鑑み、門脈圧亢進症予防・治療効果を有する薬剤について鋭意研究した結果、特定の構造式で表されるアンギオテンシンII(AII)拮抗作用を有する化合物が極めて有効であること、AII拮抗作用を有する化合物を徐放性製剤にすると予想外に優れた該予防・治療効果が得られることなどを見出し、これらの知見に基づいて更に研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、

(1) 式(I)

【化5】



(式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに变じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに变じうる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤；

(2) 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤；

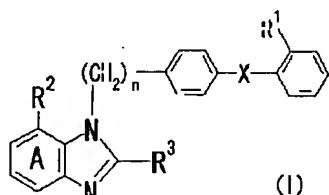
(3) 2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤；

(4) 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートまたはその塩を含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤；

(5) AII拮抗作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる徐放性門脈圧亢進予防・治療剤；

(6) AII拮抗作用を有する化合物が式(I)

【化6】



(式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2の整数を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物である上記(5)記載の剤；

(7) AII拮抗作用を有する化合物が、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である上記(5)記載の剤；

(8) AII拮抗作用を有する化合物が、2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸である上記(5)記載の剤；

(9) AII拮抗作用を有する化合物が、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートである上記(5)記載の剤；

(10) アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはその塩がロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンまたはタソサルタンである上記

(5)記載の剤；

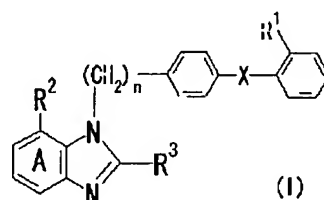
(11) AII拮抗作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる徐放性門脈圧亢進症予防・治療剤の有効量を哺乳動物に投与することとを特徴とする門脈圧亢進症の予防・治療方法；

(12) 徐放性門脈圧亢進症の予防・治療剤を製造するためのAII拮抗作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用；

(13) AII拮抗作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる徐放性製剤の有効量を哺乳動物に投与することとを特徴とする肝繊維化抑制方法；

(14) 式(I)

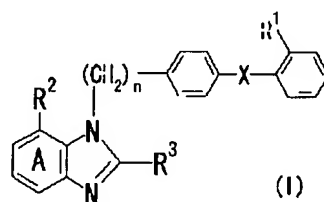
【化7】



(式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる門脈圧亢進症予防・治療剤を哺乳動物に投与することとを特徴とする門脈圧亢進症の予防・治療方法；および

(15) 門脈圧亢進症の予防・治療剤を製造するための式(I)

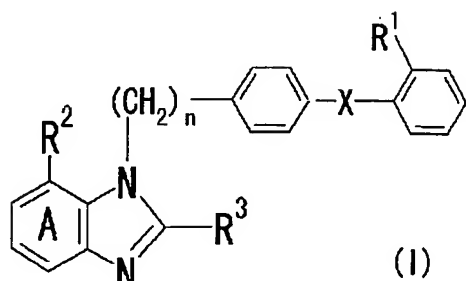
【化8】



(式中、R<sup>1</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、Xはフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、nは1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、R<sup>3</sup>はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基を示す)で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用などに関する。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明においては、式 (I)  
【化9】

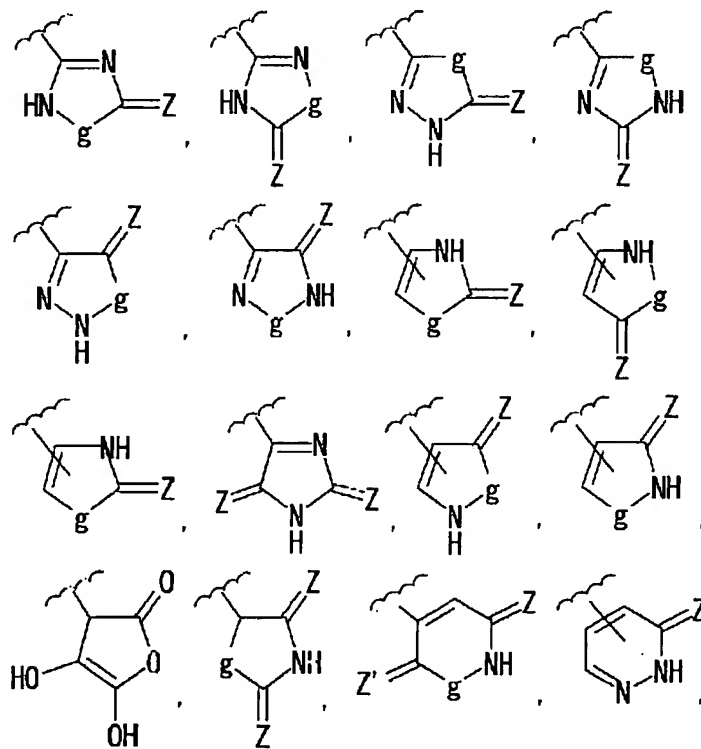


(式中、 $R^1$  は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 $X$  はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 $n$  は1または2を示し、環Aはさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $R^2$  は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 $R^3$  はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基（好ましくは、置換基を有

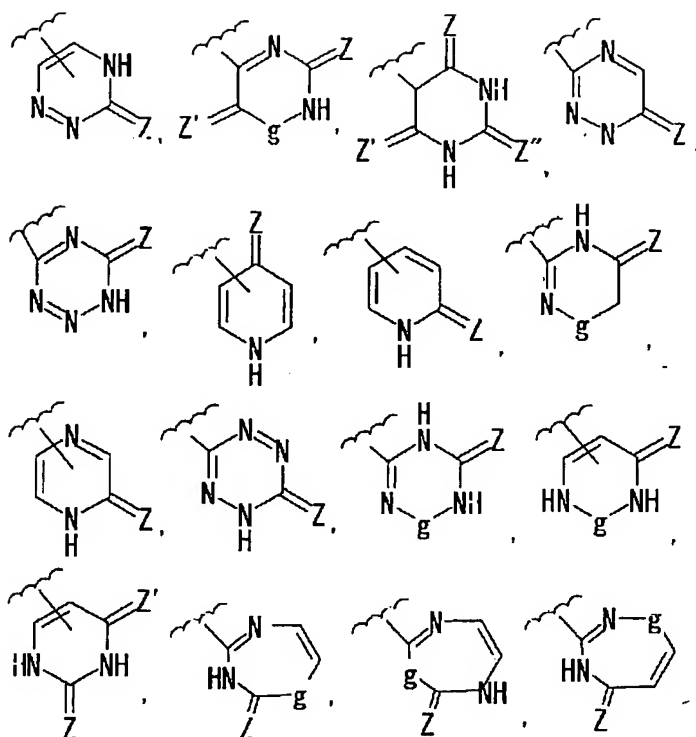
していてもよく、酸素原子を介して結合する炭化水素残基）を示す）で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩、またはそのプロドラッグなどが有効成分として好ましく用いられるが、上記式 (I) 中、 $R^1$  としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）としては、例えば、(1) カルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 ( $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ )、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基、(6) N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5~7員（好ましくは5~6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基などが挙げられる。

【0007】上記した「N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5~7員（好ましくは5~6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基」としては、例えば、

【化10】

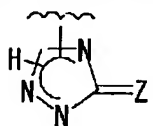


【化11】

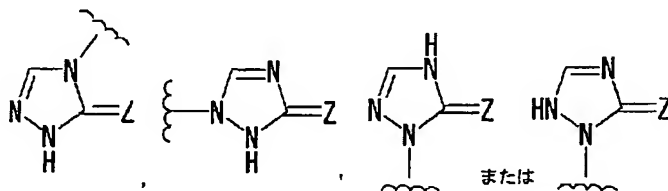


などが挙げられ、また、 $R^1$  で表される複素環残基と該複素環残基が結合するフェニル基との結合は、上記式中  $g$  が  $-NH-$  などを示す場合、上記に示すような炭素-

炭素結合だけでなく、複数個存在する窒素原子の1つを介して結合していてもよい。例えば、 $R^1$  が【化12】

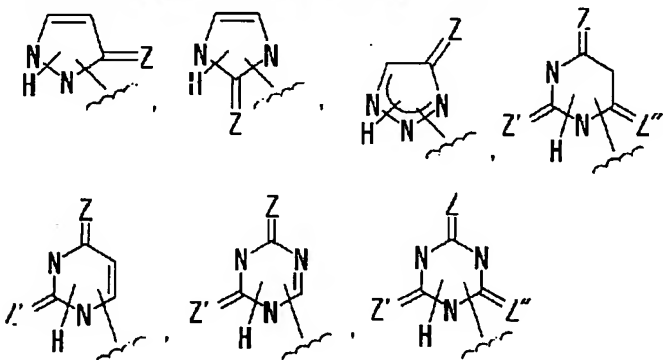


で示される場合、具体的にはそれぞれ



または

などを示す。窒素原子を介して結合する他の例としては、



などが挙げられる。

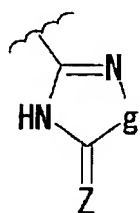
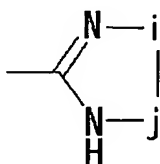
上記式中、 $g$  は  $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$  または  $-S(O)_m-$  を示し、 $>=Z$ 、 $>=Z'$  および  $>=Z''$  はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子（例、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$  など）（好ましくはカルボニルまたはチオカ

ルボニル基、さらに好ましくはカルボニル基）を示し、 $m$  は 0、1 または 2 を示す。

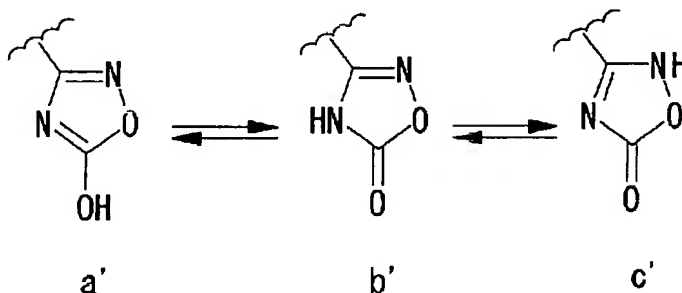
【0008】 $R^1$  で表される複素環残基としては、例えば、オキサジアゾロン環、オキサジアゾロチオン環またはチアジアゾロン環のようなプロトンドナーとしての-

NH-や-OH基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する環より1個の水素原子を除去して得られる基などが好ましい。また、 $R^1$ で示される複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環基を形成していてもよいが、 $R^1$ で表される複素環残基としては、5ないし6員環さらに5員環残基が好ましい。 $R^1$ で表される複素環残基としては、式

【化13】

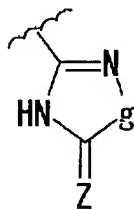


において、 $Z = O$ 、 $g = O$ の時



のような $a'$ 、 $b'$ および $c'$ の3つの互変異性体が存在するが式

【化15】



で示される複素環残基は上記の $a'$ 、 $b'$ および $c'$ のすべてを含むものである。

【0010】 $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基は、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級( $C_1-4$ )アルキル基またはアシル基(例、低級( $C_2-5$ )アルカノイル、ベンゾイルなど)などで保護されていてもよい。置換されていてもよい低級

( $C_1-4$ )アルキル基としては、例えば、(1)ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_1-4$ )アルキル、低級( $C_1-4$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニル基1ないし3個で置換されていてもよい低級( $C$

【式中、 $i$ は-O-または-S-を示し、 $j$ は $\geq O$ 、 $\geq S$ または $\geq S(O)_m$ を示し、 $m$ は前記と同意義を示す)で表される基(なかでも、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-チオオキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル、とりわけ、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)などが好ましい。

【0009】また、上記複素環残基( $R^1$ )は下記に示すように互変異性体が存在する。例えば、

【化14】

1-4)アルキル基(例、メチル、トリフェニルメチル、 $p$ -メトキシベンジル、 $p$ -ニトロベンジルなど)、(2)低級( $C_1-4$ )アルコキシ-低級( $C_1-4$ )アルキル基(例、メトキシメチル、エトキシメチルなど)、(3)式-CH( $R^4$ )-OCOR $^5$ 〔式中、 $R^4$ は(a)水素、(b)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または(d)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)を示し、 $R^5$ は(a)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(b)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c)炭素数3-8のシクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されてい

もよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_1-4$ )アルキル、低級( $C_1-4$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルキル基(例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど)、(d)炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_1-4$ )アルキル、低級( $C_1-4$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基(例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e)置換されていてもよいアリール基(例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_1-4$ )アルキル、低級( $C_1-4$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、(g)炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基(例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、(h)炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基(例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i)炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_1-4$ )アルキル、低級( $C_1-4$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j)炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_1-4$ )アルキル、低級( $C_1-4$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)または(k)置換されていてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_1-4$ )アルキル、低級( $C_1-4$ )アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など)を示す)で表される基などが挙げられる。また、R

<sup>1</sup>としての陰イオンを形成しうる基は、上記した置換されていてもよい低級( $C_1-4$ )アルキル基またはアシル基(例、低級( $C_2-5$ )アルカノイル、ベンゾイルなど)などの保護基以外に、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級( $C_1-4$ )アルキル基(前記したR<sup>1</sup>としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級( $C_1-4$ )アルキル基」と同様なものが挙げられる)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、低級( $C_1-4$ )アルコキシ、1ないし2個の低級( $C_1-4$ )アルキルで置換されていてもよいアミノなどの置換基を有していてもよい。

【0011】前記式中、R<sup>1</sup>としての陰イオンを形成しうる基(プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基)に変じうる基は、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で陰イオンを形成しうる基に変じうる基(いわゆるプロドラッグ)であってもよく、また、シアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル基( $-C(=N-OH)-NH_2$ )、あるいは置換されていてもよい低級( $C_1-4$ )アルキル基またはアシル基でそれぞれ保護された(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基( $-NHSO_2CF_3$ )、(4)リン酸基、(5)スルホン酸基、(6)N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5-7員(好ましくは5-6員)の単環状の置換されていてもよい複素環残基のように、化学的な反応により、R<sup>1</sup>で表される陰イオンを形成しうる基に変じうる基(いわゆる合成中間体)であってもよい。

【0012】R<sup>1</sup>としては、置換されていてもよい低級( $C_1-4$ )アルキル(例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど)もしくはアシル基(例、低級( $C_2-5$ )アルカノイル、ベンゾイルなど)で保護されていてもよいカルボキシル、テトラゾリルあるいは2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル(好ましくは、テトラゾリル)またはシアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル(好ましくはシアノ)が好ましく、とりわけシアノが好ましく用いられる。

【0013】前記式中、Xは隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していること(好ましくは直接結合)を示し、原子鎖2以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が1または2である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には直鎖部分を構成する原子数が1または2である低級( $C_1-4$ )アルキレン、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH$



=CH-などが挙げられる。前記式中、 $n$ は1または2（好ましくは1）の整数を示す。

【0014】前記式中、環Aは置換基 $R^2$ 以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、該置換基としては、例えば、(1)ハロゲン（例、F、Cl、Brなど）、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)置換されていてもよい低級（ $C_1-4$ ）アルキル、(5)低級（ $C_1-4$ ）アルコキシ、(6)置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、N-低級（ $C_1-4$ ）アルキルアミノ（例、メチルアミノなど）、N、N-ジ低級（ $C_1-4$ ）アルキルアミノ（例、ジメチルアミノなど）、N-アリールアミノ（例、フェニルアミノなど）、脂環式アミノ（例、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-フェニルピペラジノなど）など）、(7)式-CO-D'〔式中、D'は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級（ $C_1-4$ ）アルコキシ、低級（ $C_2-6$ ）アルカノイルオキシ（例、アセトキシ、ヒバロイルオキシなど）、低級（ $C_1-6$ ）アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど）あるいは低級（ $C_3-6$ ）シクロアルコキシカルボニルオキシ（例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）で置換されていてもよい低級（ $C_1-4$ ）アルコキシを示す〕で表わされる基、または(8)置換されていてもよい低級（ $C_1-4$ ）アルキル（前記した $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級（ $C_1-4$ ）アルキル基」と同様なものが挙げられる）もしくはアシル（例、低級（ $C_2-5$ ）アルカノイル、ベンゾイルなど）で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいはスルホン酸基などが挙げられる。これらの置換基は、ベンゼン環上の置換可能な位置に1〜2個同時に置換されていてもよいが、置換基 $R^2$ 以外に環Aがさらに有する置換基としては、置換されていてもよい低級（ $C_1-4$ ）アルキル（例、水酸基、カルボキシ基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級（ $C_1-4$ ）アルキルなど）、ハロゲンなどが好ましく、置換基 $R^2$ 以外に環Aが置換基を有さないことがより好ましい。

【0015】前記式中、 $R^2$ としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）としては、例えば、(1)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、(2)テトラゾリル基、(3)トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（ $-NHSO_2CF_3$ ）、(4)リン酸基、(5)スルホン酸基などが挙げられ、これらの基は置換されていてもよい低級アルキル基（前記した $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級（ $C_1-4$ ）アルキル基」と同様なものが挙げられる）もしくはアシル基（例、低級（ $C_2-5$ ）アルカノイル、ベンゾイルなど）で保護さ

れていてもよく、生物学的すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに变じうる基であればいずれでもよい。

【0016】 $R^2$ としてのエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルとしては、例えば式-CO-D〔式中、Dは(1)水酸基、(2)置換されていてもよいアミノ（例えば、アミノ、N-低級（ $C_1-4$ ）アルキルアミノ、N、N-ジ低級（ $C_1-4$ ）アルキルアミノなど）または(3)置換されていてもよいアルコキシ（例、(i)アルキル部分が水酸基、置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、N-低級（ $C_1-4$ ）アルキルアミノ、N、N-ジ低級（ $C_1-4$ ）アルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノなど）、ハロゲン、低級（ $C_1-6$ ）アルコキシ、低級（ $C_1-6$ ）アルキルチオ、低級（ $C_3-8$ ）シクロアルコキシあるいは置換されていてもよいジオキソレニル（例、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルなど）で置換されていてもよい低級（ $C_1-6$ ）アルコキシ基、または(ii)式-O-CH( $R^6$ )-OCOR<sup>7</sup>〔式中、 $R^6$ は(a)水素、(b)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、(c)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または(d)炭素数3-8のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）を示し、 $R^7$ は(a)炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、(b)炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c)炭素数3-8のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ $C_1-4$ ）アルキル、低級（ $C_1-4$ ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数1-3の低級アルキル基（例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど）、(d)炭素数3-8のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ $C_1-4$ ）アルキル、低級（ $C_1-4$ ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数2-3の低級アルケニル基（例、シンナミル等のビニル、プロベニル、アリル、イソプロベニルなどのアルケニル部を持つものなど）、(e)置換されていてもよいアリール基（例、フェニル、p-トリル、

ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f) 炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基

(例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、(g) 炭素数2-8の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基 (例、アリロキシ、イソブテニロキシなど)、(h) 炭素数3-8のシクロアルキルオキシ基 (例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i) 炭素数3-8のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数1-3の低級アルコキシ基 (例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j) 炭素数3-8のシクロアルキル (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシなどを有しているもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基

(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロベニロキシ、アリロキシ、イソプロベニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど) または (k) 置換されていてもよいアリールオキシ基 (例、フェノキシ、*p*-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシなどを有しているもよいフェノキシまたはナフトキシ基など) を示す] で表される基など) を示す] で表される基などが挙げられる。

【0017】 $R^2$  としては、エステル化されていてもよいカルボキシルが好ましく、その具体例としては、例えば、 $-COOH$  及びその塩、 $-COOMe$ 、 $-COOE$ 、 $-COOtBu$ 、 $-COOPr$ 、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメトキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、*n*-ブチロキシメトキシカルボニル、イソブチロキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニロキシ) エトキシカルボニル、1-(アセトキシ) エトキシカルボニル、1-(イソブチロキシ) エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオ

キシメトキシカルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シンナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられ、生物学的すなわち生理的条件下 (例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など) で、または化学的に陰イオン (例、 $COO^-$ 、その誘導体など) を形成しうる基またはそれに变じうる基であればいずれであってもよく、カルボキシル基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。

【0018】上記  $R^2$  としては、式  $-CO-D$  (式中、 $D$  は (1) 水酸基または (2) アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級 ( $C_2 - 6$ ) アルカノイルオキシ (例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 ( $C_3 - 8$ ) シクロアルカノイルオキシ、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級 ( $C_3 - 8$ ) シクロアルコキシカルボニロキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシまたは低級 ( $C_3 - 8$ ) シクロアルコキシで置換されていてもよい低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシを示す] で表わされる基が好ましく、なかでも低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル (好ましくは、メチルまたはエチル) でエステル化されたカルボキシルが好ましい。

【0019】前記式中、 $R^3$  で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、例えば、

(1) アルキル基、(2) アルケニル基、(3) アルキニル基、(4) シクロアルキル基、(5) アリール基、(6) アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。前記 (1) のアルキル基としては、炭素数1-8程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、*i*-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられる。前記 (2) のアルケニル基としては、炭素数2-8程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロベニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどがあげられる。前記 (3) のアルキニル基としては、炭素数2-8程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどがあげられる。前記 (4) のシクロアルキル基としては、炭素数3-6程度の低級シクロアルキルがあげられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。上記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は水酸基、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、*N*-低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルアミノ、*N*, *N*

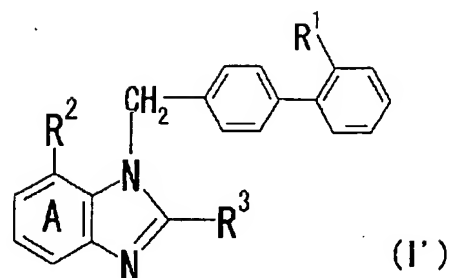
ージ低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルアミノなど)、ハロゲン、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシ基、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルチオ基などで置換されていてもよい。前記

(5) のアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチルなどのフェニル-低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルなどがあげられ、前記 (6) のアリール基としては、例えばフェニルなどがあげられる。

【0020】上記したアラルキル基またはアリール基は、そのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン (例、F, Cl, Br など)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、N-低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルアミノ、N,N-ジ低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルアミノなど)、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシ (例、メトキシ、エトキシなど)、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオなど)、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル (例、メチル、エチルなど) などを有していてもよい。上記したなかでも、 $R^3$  で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基 (例、水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシ基で置換されていてもよい低級 ( $C_1 - 5$ ) アルキルまたは低級 ( $C_2 - 5$ ) アルケニル基など) が好ましく、とりわけ、低級 ( $C_1 - 5$ ) アルキル (より好ましくは、エチル) が好ましい。 $R^3$  で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「ヘテロ原子」としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  [ $m$ は0ないし2の整数を示す]、 $-NR'-$  [ $R'$ は水素原子または低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルを示す] などが挙げられ、なかでも  $-O-$  が好ましく用いられる。上記したなかでも、 $R^3$  としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  [ $m$ は0ないし2の整数を示す] または  $-NR'-$  [ $R'$ は水素原子または低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルを示す] を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 ( $C_1 - 5$ ) アルキルまたは低級 ( $C_2 - 5$ ) アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低級 ( $C_1 - 5$ ) アルキルまたは低級 ( $C_1 - 5$ ) アルコキシ (より好ましくは、エトキシ) が好ましい。

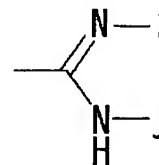
【0021】式 (I) で表されるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物のなかでも、式 (I')

【化16】



(式中、 $R^1$  は (1) カルボキシル基、(2) テトラゾリル基または (3) 式

【化17】



〔式中、 $i$  は  $-O-$  または  $-S-$  を示し、 $j$  は  $=O$ 、 $=S$  または  $=S(O)_m$  を示し、 $m$  は前記と同意義を示す〕で表される基を示し、環Aは置換基  $R^2$  以外に置換されていてもよい低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル (例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルなど) またはハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環 (好ましくは、置換基  $R^2$  以外に置換基を有さないベンゼン環) を示し、 $R^2$  は式  $-CO-D$  [式中、Dは (1) 水酸基または (2) アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級 ( $C_2 - 6$ ) アルカノイルオキシ (例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 ( $C_3 - 8$ ) シクロアルカノイルオキシ、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級 ( $C_3 - 8$ ) シクロアルコキシカルボニルオキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシまたは低級 ( $C_3 - 8$ ) シクロアルコキシで置換されていてもよい低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシを示す] で表される基を示し、 $R^3$  は  $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  [ $m$ は0ないし2の整数を示す] または  $-NR'-$  [ $R'$ は水素原子または低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルを示す] を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級 ( $C_1 - 5$ ) アルキルまたは低級 ( $C_2 - 5$ ) アルケニル基 (好ましくは、低級 ( $C_1 - 5$ ) アルキルまたは低級 ( $C_1 - 5$ ) アルコキシ; より好ましくは、エトキシ) を示す。〕で表されるベンズイミダゾール-7-カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩などが好ましく、とりわけ、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 [Candesartan]、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキ

シー１－[[2'－(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート [Candesartan cilexetil]、ピバロイルオキシメチル 2-エトキシ-1-[[2'－(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、2-エトキシ-1-[[2'－(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩などが好ましい。上記したベンズイミダゾール誘導体は、例えば、EP-425921、EP-459136、EP-553879、EP-578125、EP-520423、EP-668272などに記載の公知の方法又はそれに準じた方法などにより合成することが可能である。また、カンデサルタンシレキセチルを用いる場合には、EP-459136に記載された安定なC型結晶を用いるのがよい。

【0022】本発明で用いられる「アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物」とは、細胞膜上のアンギオテンシンII受容体へのアンギオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンギオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用を有する化合物などであればよい。該「アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物」はペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、作用時間が長い利点がある、非ペプチド性の拮抗作用を有する化合物が好ましい。かかる非ペプチド性の拮抗作用を有する化合物として、例えば上記した式(I)で表される化合物が挙げられる。また、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、分子内に酸素原子を有する化合物が好ましく、なかでもエーテル結合またはカルボニル基(該カルボニル基は、共鳴して水酸基を形成していてもよい)を有する化合物であることが好ましく、エーテル結合を有する化合物またはケトン誘導体がさらに好ましく、とりわけエーテル誘導体が好ましい。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物としては、本発明の目的が達成される限り特に限定されず、イミダゾール誘導体が特開昭56-71073号公報、特開昭56-71074号公報、特開昭57-98270号公報、特開昭58-157768号公報、USP4,355,040およびUSP4,340,598等が開示され、またEP-253310、EP-291969、EP-324377、EP-403158、WO-9100277、特開昭63-23868号公報および特開平1-117876号公報等には改良されたイミダゾール誘導体が開示され、また、USP5,183,899、EP-323841、EP-409332および特開平1-287071号公報等にはピロール、ピラゾールおよびトリアゾール誘導体が開示され、また、USP4,880,804、EP-0392

317、EP-0399732、EP-0400835、EP-425921、EP-459136および特開平3-63264号公報等にはベンズイミダゾール誘導体が開示され、EP-399731等にはアザインデン誘導体が開示され、EP-407342等にはピリミドン誘導体が開示され、EP-411766等にはキナゾリン誘導体が開示され、EP-430300等にはキサンチン誘導体が開示され、EP-434038等には縮合イミダゾール誘導体が開示され、EP-442473等にはピリミジンジオン誘導体が開示され、EP-443568等にはチエノピリドン誘導体が開示され、さらに、EP-445811、EP-483683、EP-518033、EP-520423、EP-588299、EP-603712等には複素環化合物が開示されている。また、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry、39巻、3号、625-656頁、1996年)には、これらのうちの代表的な化合物が記載されている。非ペプチド性のアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物を用いる場合、上述した公知文献に記載の化合物の他、アンギオテンシンII拮抗作用を有する非ペプチド性化合物であれば、何れを用いてよいが、なかでも、ロサルタン (Losartan (DuP753))、ロサルタンカリウム、エプロサルタン (Eprosartan (SK&F108566))、カンデサルタンシレキセチル (Candesartan cilexetil (TCV-116))、バルサルタン (Valsartan (CGP-48933))、テルミサルタン (Telmisartan (BIBR277))、イルベサルタン (Irbesartan (SR47436))、オルメサルタン (Olmesartan (CS-866))：別名オルメサルタン・メドキシミル。オルメサルタン(RNH-6270)を含む)、タソサルタン (Tasosartan (ANA-756))およびこれらの代謝活性物質(カンデサルタンなど)等が好ましく用いられる。

【0023】式(I)で表されるベンズイミダゾール誘導体その他の本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物またはそのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等)や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)などとの塩が挙げられる。アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ

酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。具体的には、例えば、アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物がロサルタンである場合、ロサルタンカリウム等が特に好ましい。本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物〔以下、AII拮抗化合物と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりAII拮抗化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてAII拮抗化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などをしてAII拮抗化合物に変化する化合物をいう。AII拮抗化合物のプロドラッグとしては、AII拮抗化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物

(例、AII拮抗化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；AII拮抗化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、AII拮抗化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；AII拮抗化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物

(例、AII拮抗化合物)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってAII拮抗化合物から製造することができる。また、AII拮抗化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でAII拮抗化合物に変化するものであってもよい。また、AII拮抗化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

【0024】式(1)で表される化合物その他の本発明で用いられるアンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、毒性も低く、そのまま、あるいは薬学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サルなど)に対して、門脈圧亢進症予防・治療剤と

して用いることができる。さらに、当該門脈圧亢進症予防・治療剤を上記哺乳動物に対して投与することにより肝繊維化を抑制することもできる。ここにおいて、薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加剤を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。等

張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

【0025】防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【0026】医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、硝子体内注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤、徐放性製剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。医薬組成物中における式（I）で表される化合物およびそれらの薬理学的に許容される塩の含有量は、組成物全量に対して約0.001重量%～約95重量%、好ましくは約0.1重量%～約70重量%である。

【0027】例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、α化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げら

れる。糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、メチルヒドロキシアセチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

【0028】腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0029】注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。



【0030】式(I)で表される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患の症状などによっても異なるが、例えば哺乳動物、特に成人(体重50kg)に経口投与する場合、有効成分である式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグを通常1回量として約0.001~500mg、好ましくは0.1~100mgであり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

【0031】上記「アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物」、なかでも好ましくは式(I)で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグは、生体内分解性ポリマーとともに安全な徐放性製剤として門脈圧亢進症予防・治療に適用してもよく、かかる徐放性製剤は自体公知の製造法に従って製造することができるが、例えば、WO99/44590号公報、WO01/60410号公報、特願平11-351798号明細書などに記載の方法に従って製造し、門脈圧亢進症予防・治療に適用することができる。かかる徐放性製剤としては例えば、〔1〕アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(例、式(I)で表される化合物)またはその塩、および生体内分解性ポリマーを含有してなる徐放性製剤、〔2〕生体内分解性ポリマーが $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体である〔1〕記載の徐放性製剤、〔3〕 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である〔1〕記載の徐放性製剤、〔4〕乳酸とグリコール酸の組成モル比が100/0~40/60である〔3〕記載の徐放性製剤、〔5〕重合体の重量平均分子量が3,000~50,000である〔2〕記載の徐放性製剤、〔6〕注射用である〔1〕記載の徐放性製剤、〔7〕多価金属を含有してなる〔1〕記載の徐放性製剤、〔8〕多価金属が亜鉛である〔7〕記載の徐放性製剤、または〔9〕アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(例、式(I)で表される化合物)またはその塩、生体内分解性ポリマーおよび多価金属を含有してなる徐放性製剤が挙げられる。かかる徐放性製剤はWO99/44590号公報に記載の方法に準じて製造、使用される。

【0032】さらに別の態様の徐放性製剤としては〔1〕アンギオテンシンII拮抗作用を有する化合物(例、式(I)で表される化合物)またはその塩、水に難溶性の多価金属化合物を水処理して得られる成分および生体内分解性ポリマーを含有してなる徐放性製剤、〔2〕生体内分解性ポリマーが $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体である〔1〕記載の徐放性製剤、〔3〕 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である〔2〕記載の徐放性製剤、〔4〕乳酸とグリコール酸の組成モル比が100/0~40/60である〔3〕記載の徐放性製剤、〔5〕重合体の重量平均分子量が3,000~50,000である〔2〕記載の徐放

性製剤、〔6〕注射用である〔1〕記載の徐放性製剤、〔7〕多価金属が亜鉛である〔1〕記載の徐放性製剤、〔8〕多価金属化合物が酸化亜鉛である〔1〕記載の徐放性製剤、〔9〕さらに多価金属を含有してなる〔1〕記載の徐放性製剤、または〔10〕多価金属が亜鉛である〔9〕記載の徐放性製剤が挙げられる。かかる徐放性製剤はWO01/60410号公報に記載の方法に準じて製造、使用される。

【0033】本発明の徐放性製剤は、そのまま、またはこれらを原料物質として種々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、経口剤(例、カプセル剤(例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等)、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等)などとして投与することができる。また、針なし注射器によっても投与することができる。例えば、本発明の徐放性製剤を注射剤とするには、これらを分散剤(例、ツイーン(Tween)80、HCO-60等の界面活性剤、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の多糖類など)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、プロリンなど)等と共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とすることができる。本発明の徐放性製剤の粒子径は、懸濁注射剤として使用する場合には、その分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として約0.1~300 $\mu$ m、好ましくは約0.5~150 $\mu$ mの範囲、さらに好ましくは約1から100 $\mu$ mの範囲である。本発明の徐放性製剤を無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。本発明の徐放性製剤は、低毒性であるので、哺乳動物(例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等)に対して安全な医薬などとして用いることができる。本発明の徐放性製剤の投与量は、主薬であるAII拮抗作用を有する化合物の種類と含量、剤形、AII拮抗作用を有する化合物放出の持続時間、疾病の症状、対象動物などによって種々異なるが、AII拮抗作用を有する化合物の有効量が持続される量であればよい。主薬であるAII拮抗作用を有する化合物の1回当たりの投与量としては、例えば、徐放性製剤が1か月製剤である場合、好ましくは、成人1人当たり約0.01mg~50mg/kg体重の範囲、さらに好ましくは約0.1mg~30mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。投与回数は、数週間に1回、1か月に1回、または数か月(例、3か月、4か月、6か月など)に1回等、主薬であるAII拮抗作用を有する化合物の種類と含量、剤形、AII拮抗作用を有する化合物の放出の持続時間、疾病の症

状、対象動物などによって適宜選ぶことができる。本発明の徐放性製剤は、門脈圧亢進症予防・治療剤として有利に使用することが可能であり、一定の血液中濃度を昼夜問わず、維持することが可能なため、経口剤で投与する場合に比較して、投与量・回数の低減が可能であり、しかも、血中薬物濃度の変動が少ないことから安定した門脈圧の低下が期待できる。食道静脈瘤破裂は夜間に多発する (Hepatology 1994;19:595-601) ことが知られており、本剤の特長は食道や胃の静脈瘤破裂の予防剤としての有用性を示すものである。また、服用の中断などによる病状の変化が起きないため、治療効果がより明確になることも期待される。

【0034】本発明の門脈圧亢進症予防・治療剤は、肝臓疾患治療薬と併用してもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば、グリチルリチン製剤〔例、強力ミノファーゲン等〕、肝水解物、SH化合物〔例、グルタチオン等〕、特殊アミノ酸製剤〔例、アミノレバン等〕、リン脂質〔例、ポリエノスファチジルコリン等〕、ビタミン類〔例、ビタミンB1、B2、B6、B12、C等〕、副腎皮質ホルモン〔例、デキサメタゾン、ベタメタゾン等〕、インターフェロン〔例、インターフェロン $\alpha$ 、 $\beta$ 等〕、肝生脳症治療薬〔例、ラクツロース等〕、食道、胃静脈瘤破裂時に用いられる止血剤〔例、バソプレッシン、ソマトスタチン等〕が挙げられる。また、血管拡張薬、高脂血漿治療薬、高血圧治療薬、慢性心不全治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、慢性腎不全治療薬、胃・十二指腸潰瘍治療薬治療薬、胆道疾患治療薬、抗腫瘍剤、感染症治療薬、血栓形成治療薬または抗炎症薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されてもよく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば $\beta$ 受容体遮断薬類〔例、プロプラノロール、ニアラジロール、アテノロール、カルベジロール等〕、 $\alpha$ 受容体調節薬類〔例、プラazosin、クロニジン等〕、亜硝酸薬〔例、ニトログリセリン、イソソルビドジナイトレート等〕、利尿剤〔例、スピロノラクトン、フロセミド、クロロサイアザイド等〕、エンドセリン拮抗薬が挙げられる。また、以下の各種治療薬との組み合わせも可能である。血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など；高血圧治療薬：ACE阻害薬〔例、マレイン酸エナラプリル等〕、Ca拮抗薬〔例、マニジピン、アムロジピン等〕など；高脂血漿治療薬：HMG-CoA還元酵素阻害薬〔例、アトロバスタチン、セリバスタチン等〕、フィブラート系薬剤〔例、クロフィブラート、ベザフィブラート等〕、スクワレン合成酵素阻害薬など；慢性心不全治療薬：強心薬〔例、強心配糖体（ジゴキシン等）、PDE阻害薬等〕、ACE阻害薬、〔例、マレイン酸エナラプリル等〕、Ca拮抗薬〔例、アムロジピン等〕および $\beta$ 受容体遮断薬など；慢性腎不全治療

薬：降圧薬〔例、ACE阻害薬（マレイン酸エナラプリル等）及びCa拮抗薬（マニジピン等）、 $\alpha$ 受容体遮断薬等〕など；胃・十二指腸潰瘍治療薬治療薬：制酸剤〔例、ヒスタミンH2拮抗薬（シメチジン等）、プロトンポンプ阻害薬（ランソプラゾール等）など〕；胆道疾患治療薬：催胆薬〔例、デヒドロコール酸等〕、排胆剤〔例、硫酸マグネシウム等〕など；抗腫瘍薬：アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質製剤、抗腫瘍性植物成分製剤およびその他の抗腫瘍薬など；感染症治療薬：〔例、抗生物質製剤（塩酸セファチアム、塩酸セフォゾラン、アンピシリン等）、化学療法剤（サルファ剤、合成抗菌剤、抗ウイルス剤等）、生物学的製剤（ワクチン類、免疫グロブリン等の血液製剤類）等〕など；血栓形成治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム、血液凝固因子Xa阻害薬ならびに凝固線溶系のバランス是正機能を有する薬剤等〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ、ジピリダモール、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール、GPIIb/IIIa拮抗薬等〕など；抗炎症薬：アスピリン、アセトアミノフェン、非ステロイド抗炎症剤〔例、インドメタシン等〕、ステロイド剤〔例、デキサメタゾン等〕など；これらの各種薬剤とは、同時にまたは時間を置いて併用することができる。これらの薬剤を組み合わせる場合、各薬物を別々にあるいは同時に、薬理的に許容される担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差を置いて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差を置いて別々に、同一対象に投与するためのキット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差を置いて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬に含まれる。

#### 【0035】

【実施例】以下に実施例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0036】本発明におけるAI拮抗作用を有する化合物またはその塩を有効成分として含有する門脈圧亢進症予防・治療剤は、例えば次のような処方によって製造す



ることができる。

#### 実施例 1

2-エトキシ-1-[[2'-(4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸(以下、化合物Aと略記する)0.25gと乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸=75/25(モル%)、重量平均分子量10,700、数平均分子量6,100、末端基定量による数平均分子量3,770、和光純薬工業製)2.25gとをジクロロメタン3.5mlとメタノール1.5mlとの混液に溶解し、予め18℃に調節しておいた0.1%(w/w)ポリビニルアルコール水溶液500ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンとメタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000rpmで補集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量の蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。回収率は69%、マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は92%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は9.2%であった。

#### 【0037】実施例2

化合物Aの2ナトリウム塩0.25gを0.4mlの蒸留水に溶解した溶液を、乳酸-グリコール酸共重合体(実施例1に同じ)2.25gをジクロロメタン4mlで溶解した溶液と混合しホモジナイザーで乳化し、W/Oエマルジョンを形成した。次いでこのW/Oエマルジョンを、予め18℃に調節しておいた0.1%(w/w)ポリビニルアルコール水溶液500ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでW/O/Wエマルジョンとした。このW/O/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000rpmで補集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量の蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。回収率は50%、マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は37%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は3.7%であった。

#### 【0038】実施例3

化合物A0.4gと乳酸重合体エチルエステル体(乳酸重合体の末端カルボキシ基をエチルエステル化した生体内分解性ポリマー、重量平均分子量10,200、数平均分子量5,680、和光純薬工業製)1.6gとをジクロロメタン3.5mlとメタノール2.5mlとの混液に溶解し、予め18℃に調節しておいた5%マンニトール含有0.1%(w/w)ポリビニルアルコール水溶液800ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンとメタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠

心分離機を用いて2,000rpmで補集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量の蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。回収率は83%、マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は86%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は17.1%であった。

#### 【0039】実施例4

2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸(以下、化合物Bと略記する)0.6gと粒径0.02μmの酸化亜鉛0.09gとを乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸75/25(モル%)、重量平均分子量14,000、数平均分子量4,200、末端基定量による数平均分子量4,090、和光純薬工業製)2.4gをジクロロメタン4.5mlとエタノール1mlとに溶解した溶液に添加し、12時間室温で振とう攪拌して軽度白濁した溶液を得た。この溶液を予め15℃に調節しておいた0.1重量%ポリビニルアルコール水溶液400ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000rpmで補集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマンニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は97%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は18.8%であった。

#### 【0040】実施例5

酸化亜鉛量を0.057gに変更した以外、実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は97%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は19.0%であった。

#### 【0041】実施例6

化合物B量、酸化亜鉛量および乳酸-グリコール酸共重合体量をそれぞれ0.9g、2.1g、0.12gにそれぞれ変更した以外、実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は96%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は27.8%であった。

#### 【0042】実施例7

酸化亜鉛量を0.18gに変更した以外、実施例3と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は92%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は26.2%であった。

#### 【0043】実施例8

化合物B1.8gと粒径0.02μmの酸化亜鉛0.3gとを乳酸-グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸7

5/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 4.2 g をジクロロメタン 9 ml とエタノール 1.5 ml とに溶解した溶液に添加し、12 時間室温で振とう攪拌して軽度白濁した溶液を得た。この溶液を予め 15°C に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 800 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000 rpm で O/W エマルジョンとした。この O/W エマルジョンを室温で 3 時間攪拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて 2,000 rpm で捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物 B の封入率は 94% で、マイクロカプセル中の化合物 B 含量は 26.8% であった。

#### 【0044】実施例 9

化合物 A 0.3 g と粒径 0.02  $\mu\text{m}$  の酸化亜鉛 0.05 g とを乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 0.7 g をジクロロメタン 1.5 ml とメタノール 1 ml とに溶解した溶液に添加し、12 時間室温で振とう攪拌して軽度白濁した溶液を得た。この溶液を予め 15°C に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 300 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、6,500 rpm で O/W エマルジョンとした。この O/W エマルジョンを室温で 3 時間攪拌してジクロロメタンとメタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて 2,000 rpm で捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物 A の封入率は 91% で、マイクロカプセル中の化合物 A 含量は 25.9% であった。

#### 【0045】実施例 10

化合物 B 1 g と粒径 0.02  $\mu\text{m}$  の酸化亜鉛 0.18 g とを乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 1.8 g をジクロロメタン 5 ml に溶解した溶液に添加し、小型ホモジナイザーで 60 秒間乳化混合して白濁した分散液を得た。この分散液を予め 15°C に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 400 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、8,000 rpm で O/W エマルジョンとした。この O/W エマルジョンを室温で 3 時間攪拌してジクロロメタンを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて 2,000 rpm で捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物 B の封入率は 96% で、マイクロカプセル中の化合物 B 含量は 32.0% であった。

【0046】実施例 11

0.8 ml のエタノールをジクロロメタンに添加し、12 時間室温で振とう攪拌して得た軽度白濁した溶液を用いた以外実施例 7 と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物 B の封入率は 95% で、マイクロカプセル中の化合物 B 含量は 32.0% であった。

#### 【0047】実施例 12

1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート (以下、化合物 C と略記する) 0.9 g と乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 2.1 g とをジクロロメタン 4.5 ml とエタノール 0.7 ml の混合溶媒に溶解した。この溶液に粒径 0.02  $\mu\text{m}$  の酸化亜鉛 0.15 g を添加し、12 時間室温で振とう攪拌して軽度白濁した溶液を得た。この溶液を予め 15°C に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 400 ml 中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,500 rpm で O/W エマルジョンとした。この O/W エマルジョンを室温で 3 時間攪拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて 2,000 rpm で捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物 C の封入率は 96% で、マイクロカプセル中の化合物 C 含量は 27.4% であった。

#### 【0048】実施例 13

酸化亜鉛を添加しなかった以外、実施例 12 と同様にしてマイクロカプセルを調製した。マイクロカプセル中への化合物 C の封入率は 98% で、マイクロカプセル中の化合物 C 含量は 30.0% であった。

#### 【0049】実施例 14

化合物 C 1.2 g と乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量 4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 1.8 g とをジクロロメタン 5 ml に溶解した。この溶液に粒径 0.02  $\mu\text{m}$  の酸化亜鉛 0.18 g を添加し、1 時間室温で振とう攪拌して軽度白濁した溶液を得た。この溶液を予め 15°C に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 400

ml 中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、8,000 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Cの封入率は95%で、マイクロカプセル中の化合物C含量は35.9%であった。

#### 【0050】実施例15

酸化亜鉛を添加しなかった以外実施例4と同様にしてマイクロカプセルを調製した。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は99%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は19.8%であった。

#### 【0051】実施例16

酸化亜鉛を添加しなかった以外実施例9と同様にしてマイクロカプセルを調製した。マイクロカプセル中への化合物Aの封入率は95%で、マイクロカプセル中の化合物A含量は28.4%であった。

#### 【0052】実施例17

2-エトキシ-1-[ [2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (化合物B) 2 g と酸化亜鉛 (TYPE V、和光純薬工業製) 0.36 g とを乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 14,000、数平均分子量4,200、末端基定量による数平均分子量 4,090、和光純薬工業製) 3.6 g をジクロロメタン 11 ml とエタノール 0.4 ml とに溶解した溶液に添加し、14 時間室温で振とう攪拌して白濁した溶液を得た。この溶液を予め 15°C に調節しておいた 0.1 重量% ポリビニルアルコール水溶液 80 ml 中に注入し、タービン型ホモキサーを用い、8,500 rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンとエタノールを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機を用いて2,000 rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕

噴霧方式： 二流体ノズル (ノズル径 1.2 mm)  
 空気圧力： 1 kg/cm<sup>2</sup>  
 乾燥室入口温度： 90°C  
 乾燥室出口温度： 40-43°C

得られた微粒子中の化合物B含量は28.1%であった。

#### 【0057】

集されたマイクロカプセルは少量のマニトールを溶解した蒸留水を加えて再分散後、凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は98%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は33.0%であった。

#### 【0053】実施例18

蒸留水 0.4 ml を添加し、14 時間の振とう攪拌を固体 (化合物Bおよび酸化亜鉛) と共に同回転数、1 分間のホモジナイザーによる分散 (乳化) 混合に変更した以外、実施例17と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は97%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は32.6%であった。

#### 【0054】実施例19

添加蒸留水量を 0.08 ml に変更した以外、実施例18と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセル中への化合物Bの封入率は97%で、マイクロカプセル中の化合物B含量は32.5%であった。

#### 【0055】実施例20

化合物B 4 g と酸化亜鉛 (TYPE V、和光純薬工業製) 0.72 g とを、乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸 75/25 (モル%)、重量平均分子量 10,600) 7.2 g をジクロロメタン 22 ml とエタノール0.8 ml とに溶解した溶液に添加し、そこに蒸留水0.16 ml を加えた後、直ちに実施例18と同様の条件でホモジナイザーによる分散 (乳化) 混合を行い、白濁した溶液を得た。これを平板上に半径約5 cmの円形に流延し、室温で15時間減圧乾燥して乾燥物を得た。この乾燥物を孔径250 μmの篩上で粗粉碎、篩過して得た乾燥物のうちの5 g とマニトール0.4 g とを混合した後、ジェットミル装置 (A-JET、セイシン企業製) を用い、空気圧2 kg/cm<sup>2</sup> で気体粉碎して平均粒子径21 μmの微粒子を得た。微粒子中の化合物B含量は31.0%であった。

#### 【0056】実施例21

実施例20と同処方・操作で分散 (乳化) 混合して得た白濁した溶液を以下の条件でスプレードライ (Mobile Minor、ニロジャパン製) してサイクロン下乾燥物として平均粒子径32 μmの微粒子を得た。

#### 実施例22 カプセル剤

(1) カンデサルタン シレキセチル	30 mg
(2) ラクトース	90 mg
(3) 微結晶セルロース	70 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg
1カプセル	200 mg

(1)、(2) と (3) および (4) の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体を

ゼラチンカプセルに封入する。

【0058】

### 実施例23 錠剤

- |                    |       |
|--------------------|-------|
| (1) カンデサルタン シレキセチル | 30mg  |
| (2) ラクトース          | 35mg  |
| (3) コーンスターチ        | 150mg |
| (4) 微結晶セルロース       | 30mg  |
| (5) ステアリン酸マグネシウム   | 5mg   |
| 1錠                 | 250mg |

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0059】実験例1 ラット門脈圧亢進症モデルにおける門脈圧低下作用

方法

雄性ウイスターラット(5週齢)にチオアセトアミド(3

00mg/kg, i.p.)を10週間に渡って毎週2回投与し、肝硬変を実験的に作成する。尾静脈よりヘパリン採血を行い、血漿GPTを測定する。その値を基にラットを2群に分けてベヒクルあるいはカンデサルタン徐放製剤(例えば、上記実施例1～21記載の徐放製剤)を皮下に投与する(1.5mg/rat, s.c.)。4週間後ペントバルビタールを用いてラットを麻酔し、腹部を開創して門脈内に圧測定用のカテーテルを留置する。また血圧測定用のカテーテルを大腿動脈内に留置する。圧が安定化した後門脈圧および全身血圧測定して両群の差を比較検討する。

【0060】

【発明の効果】本発明の門脈圧亢進症予防・治療剤は、優れた効果を有し、かつ副作用が見られないので、医薬として優れた性質を有している。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 K 31/522		A 6 1 K 31/522	
45/00		45/00	
A 6 1 P 1/16		A 6 1 P 1/16	
9/12		9/12	
// C 0 7 D 403/10		C 0 7 D 403/10	
413/10		413/10	

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB06 CC47 CC58 DD26

EE01

4C084 AA02 AA03 AA17 BA44 CA59

DC40 NA12 NA14 NA15 ZA422

ZA752

4C086 AA01 BC38 BC39 BC62 BC71

CB09 GA02 GA04 GA07 GA09

MA01 MA04 NA12 NA14 NA15

ZA42 ZA75